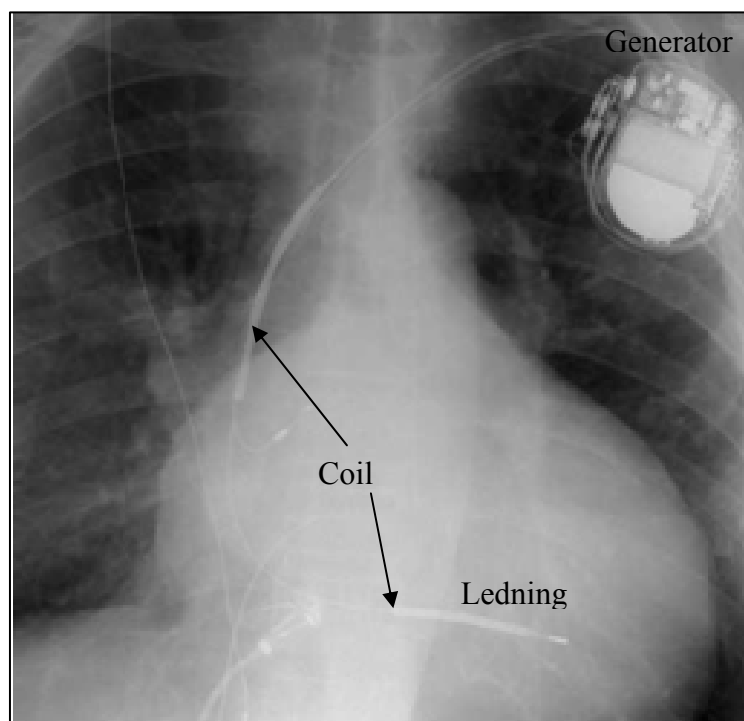


HOVEDOPPGAVE VED MEDISINSTUDIET 2007:

Stud. med. Johanne Haugen Stud. med. Malin Fredholm Langlo

**OVERLEVELSE AV PASIENTER MED
IMPLANTERBAR CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR
(ICD) VED ULLEVÅL UNIVERSITETSSYKEHUS
1984-2004**



Veileder:
Overlege Finn Hegbom

INNHALDSFORTEGNELSE

	Side
INNLEDNING	4
BAKGRUNN	5
Historikk	5
Begynnelsen	5
1980-tallet	5
1990-tallet og fram til i dag	5
Hjertets normale anatomi og fysiologi	6
Myokardcellen	6
Hjertets ledningssystem	6
Plutselig hjertedød	7
Ventrikulære takyarytmier	7
Ventrikkeltakykardi – definisjon og mekanisme	7
Ventrikkelflimmer – definisjon og mekanisme	7
EKG ved de vanligste ventrikulære takyarytmier	8
Utredning av ventrikulære takyarytmier	8
Årsaker til ventrikulære takyarytmier	9
Behandling av ventrikulære takyarytmier	10
ICD behandling	10
Formål	10
Indikasjoner for ICD behandling	10
Oppbygning og funksjon av ICD	11
Operasjonsteknikk	13
MATERIALE OG METODE	14
Datainnsamling	14
Mortalitetsdata	14
Databehandling	15
Kvalitetssikring av data	15
Statistikk	15

	3
RESULTATER	16
Antall, alder og kjønnsfordeling	16
EKG – diagnoser	17
Symptomer	18
Etiologi	18
Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF)	19
Totalmortalitet	20
DISKUSJON	23
Antall, alder og kjønnsfordeling	23
EKG-diagnoser	24
Totalmortalitet	24
KONKLUSJON	26
LITTERATURLISTE	27

INNLEDNING

Denne oppgaven inngår som en obligatorisk del av medisinstudiet ved Universitetet i Oslo. Studentene får her en anledning til fordypelse innen et spesifikt medisinsk fagfelt, og mulighet til selvstendig innhenting og kritisk vurdering av medisinsk informasjon. Det er satt av totalt 12 uker til arbeidet, fordelt på 8. og 11. semester. Oppgavens omfang skal tilsvare 18 studiepoeng.

Vi valgte å rette oppgaven inn mot kardiologi, da vi gjerne ville lære mer om dette interessante området. I samarbeid med vår veileder, overlege Finn Hegbom ved arytmisenteret, Ullevål universitetssykehus (UUS), valgte vi å se på overlevelse av pasienter med implanterbar cardioverter defibrillator (ICD) ved UUS i tidsperioden 1984 til og med 2004. Vi syntes dette ville være utfordrende og spennende, da ICD er en relativt ny behandlingsmetode med en rask utvikling. Dette område har vært gjenstand for økende interesse og forskning de siste årene.

Vi har samlet og gjennomgått et materiale på totalt 264 pasienter. Vi har også vært med på polikliniske kontroller av pasienter med ICD og sett en ICD operasjon, da vi ville se noe av det kliniske arbeidet med denne pasientgruppen.

Vi vil gjerne rette en stor takk til vår veileder Finn Hegbom, som har vært til god hjelp. Vi vil også takke personalet ved arytmisenteret og arkivet ved Ullevål sykehus.

Oslo, 1. februar 2007.

Johanne Haugen

Malin Fredholm Langlo

BAKGRUNN

Historikk

Begynnelsen

Den første defibrillering av et menneskehjerte fant sted i 1947, da det ble gitt et elektrisk støt direkte på pasientens hjerte under en åpen hjerteoperasjon. Senere ble ekstern defibrillering av hjertet utviklet. På 1960-tallet startet utviklingen av en implanterbar defibrillator.

1980-tallet

Den første ICD-implantasjonen ble utført av Dr. M. Mirowski i 1980 i USA. Fem år senere ble ICD godkjent av de amerikanske helsemyndighetene (FDA). På Ullevål universitetssykehus ble den første ICD-implantasjonen utført i 1984.

De første ICD-enhetene var så store at de ble operert inn under rectusmuskelen i abdomen, og elektrodene ble anlagt epikardielt ved åpen hjertekirurgi. De var ikke programmerbare og kunne bare defibrillere raske ventrikulære arytmier. Den perioperative mortaliteten var relativt høy og levetiden for ICD-enheten var omtrent ett år.

1990-tallet og fram til i dag

Tidlig på 1990-tallet ble det mulig å stoppe ventrikkeltakykardier ved rask stimulering av myokard (antitakykardi pacing – ATP). Utviklingen av et transvenøst og endokardielt ledningssystem førte til at åpen hjertekirurgi ikke lenger var nødvendig. Dette ga mindre komplikasjoner og kortere sykehusopphold.

I 1993 var generatoren tilstrekkelig liten til å kunne plasseres subkutan i øverste del av brystregionen eller under pectoralisfascien, hvilket reduserte operasjonstiden ytterligere. Minnekapasiteten i generatoren har økt betydelig, slik at informasjon om hjerteaktiviteten før, under og etter en arytmieepisode kan lagres. Denne informasjonen kan senere hentes ut og

analyseres. Da ICD-enhetene de senere årene har blitt programmerbare, kan funksjonsprogrammet justeres, slik at generatoren kan fungere best mulig.

Levetiden for batteriene har, på grunn av den tekniske utviklingen, økt til cirka 5-10 år.

Hjertets normale anatomi og fysiologi

Hjertet består hovedsakelig av tre ulike typer av celler: myokardceller, pacemakerceller og impulsledende celler.

Myokardcellen

Myokardcellen inneholder actin- og myosinfilamenter, som glir langs hverandre under kontraksjonsprosessen. Cellene er tett forbundet med hverandre og dette gjør at en elektrisk impulsbølge spres hurtig og synkront gjennom myokardet.

Hjertets ledningssystem

Pacemakerceller og impulsledende celler danner sammen hjertets ledningssystem, som består av sinusknuten, atrioventrikulær knuten (AV knuten), His bunt og purkinjefibre.

Cellene i sinusknuten har evnen til å depolarisere spontant i en frekvens på cirka 100 per minutt. Frekvensen påvirkes av det autonome nervesystemet, samt av sirkulerende hormoner, hvilket fører til at hjerterytmen ligger rundt 50-80 slag per minutt i hvile. Dersom sinusknutens funksjon svikter, kan en erstatningsrytme oppstå fra mer perifere deler av ledningssystemet eller fra myokardcellene.

Fra sinusknuten sprer signalene seg gjennom atriet til AV-knuten. Her forsinkes impulsledningen på grunn av at aksjonspotensialet ledes mye langsommere. Atriene kontraheres cirka 1/6 sekund før ventriklene og sikrer dermed en god fylning av ventriklene før de pumper blodet ut i kroppen.

Etter å ha passert AV-knuten spres impulsen gjennom His bunt og ledningsgrenene for å til slutt ende i Purkinjefibrene og myokard.

Plutselig hjertedød

I vår del av verden er hjertestans en hyppig dødsårsak. Hvert år rammes 5000-8000 personer av plutselig hjertestans i Norge. ¹ Hos to av tre skjer hjertestansen utenfor sykehus. ² Overlevelsen av hjertestans i USA er cirka 5 % ³, noe som er sammenlignbart med vesteuropeiske land, men tallet er sannsynligvis noe overestimert. Hjertestans leder til sirkulasjonssvikt, som uten hurtig gjenopplivning fører til døden. Årsaken til sirkulasjons-stansen er oftest anfall av ventrikulære takyarytmier, som ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi, men totalt AV-blokk, ventrikulær asystole og pulsløs elektrisk aktivitet (PEA) kan også føre til hjertestans.

Ventrikulære takyarytmier

Ventrikkeltakykardi – definisjon og mekanisme

Takykardi betyr hurtig hjerterytme og defineres hos voksne som >100 slag per minutt, med tre eller flere komplekser etter hverandre. Takykardier er forårsaket av et spektrum av mekanismer, men den vanligste er en re-entry krets, som gjør det mulig for en og samme impuls å stimulere hjertet gjentatte ganger, da impulsen sirkulerer i myokardet. Hvis denne re-entry kretsen oppstår i ventrikkelen får vi en ventrikkeltakykardi. Går takykardien raskt og lenge nok vil pasienten kunne besvime.

Ventrikkelflimmer – definisjon og mekanisme

Ventrikkelflimmer innebærer uregelmessig, desynkronisert og meget hurtig aktivering av ventriklene. Den kaotiske hjerterytmen fører til at hjertet ikke trekker seg rytmisk sammen, og det mister derved sin pumpefunksjon. Ventrikkelflimmer, som varer mer enn 8 til 10 sekunder, fører derfor til klinisk hjertestans med bevisstløshet.

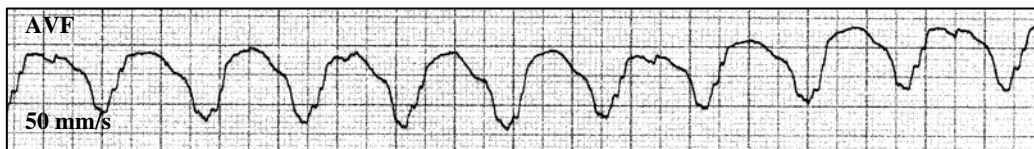
EKG ved de vanligste ventrikulære takyarytmier

Ved EKG registrering er det mulig å skille mellom ulike typer ventrikulære takyarytmier.

Monomorf ventrikkeltakykardi

Denne form for takykardi er den vanligste. Den utgår fra en reentrykrets eller et ventrikulært fokus, og kommer oftest på grunn av arrvev. QRS kompleksene ser ensartede og regelmessige ut. De er abnormt brede og alltid ≥ 0.12 sekunder.

Monomorf VT



Polymorf ventrikkeltakykardi

Denne takykardien har skiftende foci i ventriklene, med herav følgende vekslende QRS-konfigurasjon og -intervall. Ses vanligvis ved hjertesvikt, iskemi og elektrolyttforstyrrelser.

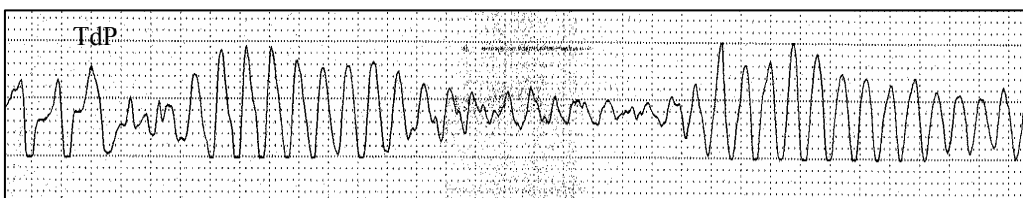
Polymorf VT



Torsade de pointes ventrikkeltakykardi

Denne takykardien kan oppstå hos pasienter med forlenget QT intervall. Det ses en stadig skiftende QRS akse og amplitude under anfallet. Arytmien kan ses ved medfødt langt QT-syndrom eller sekundært til elektrolyttforstyrrelser, medikamenter eller andre årsaker.

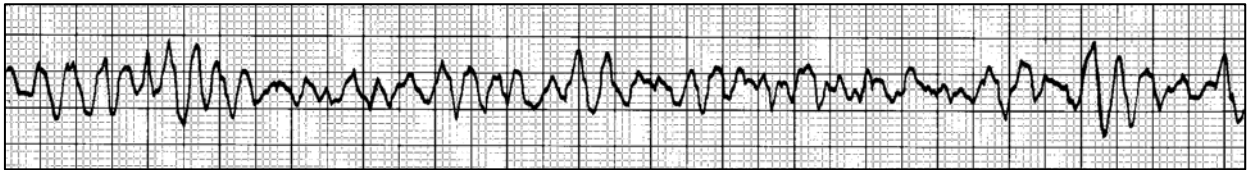
Torsades de Pointes



Ventrikkelflimmer

På EKG ses en grunnlinje med hurtige, mer eller mindre grove uregelmessige utslag, en ”flimmerlinje”, uten QRS komplekser.

Ventrikkelflimmer



Årsaker til ventrikulære takyarytmier

Den underliggende sykdom ved ventrikulære takyarytmier er som oftest iskemisk hjertesykdom (80-85 %) ⁴, med eller uten infarkt. Kardiomyopati, som for eksempel dilatert- og hypertrofisk kardiomyopati, er også en vanlig årsak. Mer sjeldnere tilstander som langt QT- syndrom og høyre ventrikkeldysplasi kan også forårsake livstruende arytmier. Ventrikulære takyarytmier kan også oppstå i en tilsynelatende normal ventrikkel.

Utredning av ventrikulære takyarytmier

Det er viktig med en grundig utredning av pasienter med ventrikulære takyarytmier, da disse ofte har alvorlige bakenforliggende sykdommer.

Undersøkelser som alltid må utføres:

1. EKG registrering under anfall og i hvile.
2. Ekkokardiografi
3. Koronar angiografi
4. Røntgen thorax
5. Blodprøver

Eventuelt kan også AEKG, elektrofysiologi, MR cor, høyre ventrikkeliangiografi og myokardbiopsi utføres.

Behandling av ventrikulære takyarytmier

Hjertestans, forårsaket av ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi, må behandles akutt med gjenopplivning i form av DC støt (DC = Direct Current = likestrøm). For alle pasienter med ventrikulære takyarytmier gjelder generelt at bakenforliggende sykdom og eventuelle utløsende årsaker må behandles. Avhengig av prognostiske faktorer, som framkommer i anamnesen eller under utredningen, tilpasses den mer spesifikke behandlingen. Behandlingsalternativer er blant annet medikamenter, radiofrekvensablasjon og ICD.

ICD behandling

Formål

Hovedformålet med å implantere en ICD er å forhindre plutselig hjertedød på grunn av ventrikulære takyarytmier. En ICD kan ikke hindre rytmeforstyrrelser i å opptre, men den er i stand til å registrere og stanse ventrikulære takyarytmier automatisk i løpet av noen få sekunder, og dermed beskytte personen mot hjertestans eller langvarige takykardianfall.

Indikasjoner for ICD-behandling

Viktige faktorer for vurdering av ICD-indikasjon er klinisk presentasjon og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF). ICD kan gis sekundærprofylaktisk eller primærprofylaktisk.¹ I Norge implanteres ICD i hovedsak som sekundærprofylakse.

Sekundærprofylakse er behandling av pasienter som har hatt en alvorlig hjerterytmeforstyrrelse i form av:

1. Overlevd hjertestans på grunn av ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi, som ikke er forårsaket av en forbigående eller reversibel årsak.
2. Et eller flere dokumenterte tilfeller av hemodynamisk betydningsfull ventrikkeltakykardi, eller klinisk tolererbar ventrikkeltakykardi, hvor man antar at risiko for senere hjertestans er relativt høy.

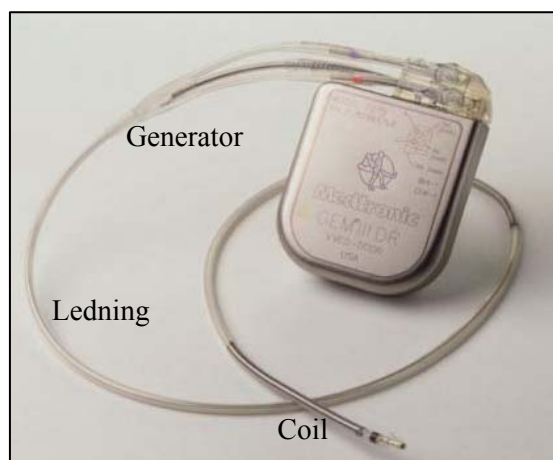
Det foreligger tre store randomiserte kontrollerte studier, AVID ⁵ publisert 1997, CIDS ⁶ publisert 2000 og CASH ⁷ publisert 2000, som alle har vurdert den *sekundærprofylaktiske* nytten av ICD behandling.

Primærprofylakse er behandling av pasienter som aldri har hatt symptomgivende rytmeforstyrrelse, men der risikoen for plutselig hjertedød antas å være høy. De største studiene som har vurdert den primærprofylaktiske nytten av ICD er MUSTT ⁸, MADIT ⁹, SCD-HeFT og CABG – patch. ¹⁰ Det er viktig å finne gode prediktorer for hjertestans, slik at en kan gi ICD profylaktisk til utvalgte høyrisikopasienter.

Oppbygging og funksjon av ICD

En ICD er en komplisert elektronisk enhet som består av generator og en eller flere ledninger:

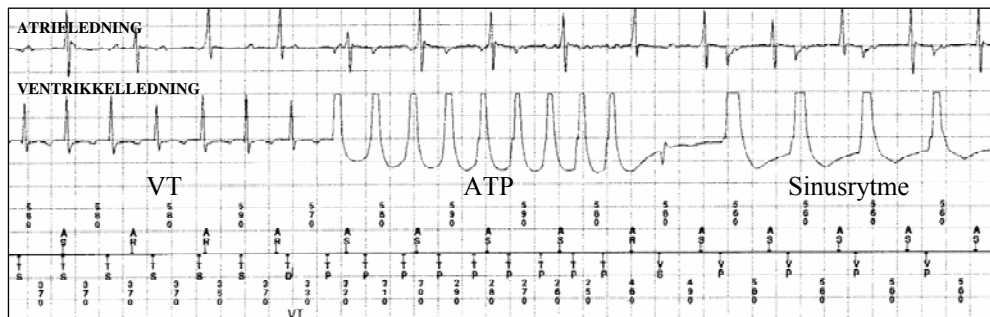
1. *Generatoren* består av et batteri (energikilde), kondensatorer (transformering/lagring av energi), sense-enhet (registrering, analysering og hukommelse av elektrisk aktivitet), pace-enhet (stimulering av myokard) og en høyspenningsenhet (defibrillering).



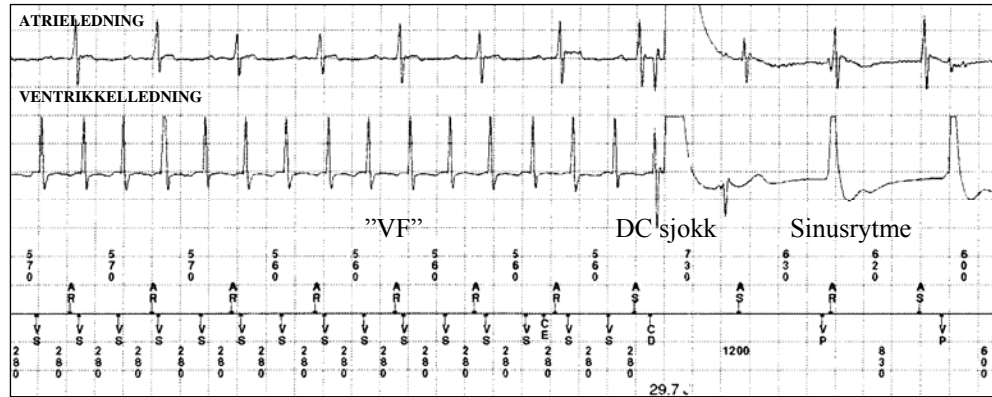
2. *Ledningen(e)* formidler informasjon om hjertets elektriske aktivitet til generatoren (sensing) og leverer eventuell elektrisk stimulering (pacing) eller støt (DC). Det legges en elektrode nær apex i høyre ventrikkel, og som oftest i høyre aurikkel. Ved uttalt svikt i venstre ventrikkel kan en plasere en ekstra ledning i sinus coronarius, for å oppnå synkron kontraksjon av venstre ventrikkel (biventrikulær pacing). I enden av ledningene finnes en metallspole - ”coil”- som er nødvendig for defibrillering.

ICD-enhetens funksjonsprogram omfatter:

1. *Antibradykardipacing* - stimulering av myokard ved bradykardi (vanlig pacemaker funksjon).
2. *Antitakykardipacing* - ved registrering av ventrikkeltakykardi startes en antitakykardistimulering (ATP). Denne stimuleringen vil ofte være i stand til å stoppe anfaller. De fleste pasienter vil knapt merke dette, men noen kan kjenne det som lett prikking i hjerteregionen.



3. *Kardioversjon* - dersom antitakykardistimuleringen ikke lykkes, vil ICD-enheten avgi et R synkront elektrisk støt.
4. *Defibrillering* - ved registrering av rask ventrikkeltakykardi eller ventrikkelflimmer leveres et elektrisk støt på 35 joules til myokard for å konvertere til sinusrytme. Ofte vil pasienten allerede være bevisstløs når støtet gis, men i en del tilfeller vil pasienten kunne kjenne et kraftig slag i brystet.



Operasjonsteknikk

Operasjonen utføres i lokalanestesi, slik at pasienten er våken under største delen av operasjonen. Ledningen(e) føres vanligvis inn gjennom vena subclavia til høyre ventrikel og eventuelt høyre atrium. Generatoren plasseres subkutant eller subfascielt i pectoralis-regionen, vanligvis under klavikula på venstre side. Når generatoren og ledningen(e) er på plass, må man teste om systemet fungerer optimalt. Pasienten legges da i narkose, og det induseres ventrikkelflimmer, for å teste at ICD-enheten registrerer og behandler adekvat. Deretter programmeres ICD-enheten spesifikt til hver enkelt pasient.

MATERIALE OG METODER

Datainnsamling

Denne oppgaven inkluderer alle pasienter som har fått en ICD implantert ved Ullevål universitetssykehus i perioden 1984 til og med 2004. Vi har kun inkludert nyimplantasjoner, totalt 264 enheter (pasienter).

Vi har hentet ICD-data fra følgende kilder:

- dataregister for ICD-implantasjoner ved arytmi-seksjonen, Ullevål universitetssykehus
- DLPas Doc - pasientjournal på data
- papirjournaler
- kartotek kort ved hjertemedisinsk avdeling

Vi registrerte:

- alder
- kjønn
- implantasjonsdato
- EKG-diagnoser
- symptomer
- etiologi
- eventuelt morsdato
- venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF)

Det finnes flere andre faktorer med innvirkning på totaloverlevelse, som vi ikke registrerte.

Eksempler på dette er cerebrovaskulære hendelser, nyrefunksjon, NYHA-klasse eller bruk av medikamenter, som for eksempel betablokker og ACE-hemmer.

Mortalitetsdata

Vi gikk igjennom alle pasientene i Folkeregisteret. Vi registrerte ikke de spesifikke mortalitetsårsakene, kun totalmortalitet. For overlevelsesanalyser har vi oppfølging til og med juni 2005, slik at alle pasienter har minst seks måneders oppfølging.

Databehandling

Vi brukte Microsoft Excel (Microsoft, Seattle, USA) til innføring av alle dataene fra de forskjellige kildene. Til slutt samlet vi alle dataene i en Excel fil. Figurer og tabeller er laget på samme program. De statistiske beregningene ble utført ved hjelp av det statistiske programmet SPSS 10.0 (SPSS Inc. Chicago, USA).

Kvalitetssikring av data

Vi undersøkte mortalitetsdata i Folkeregisteret. Ved hjelp av sorteringsfunksjonen i Excel kontrollerte vi at alle pasientene kun var registrert med førstegangs implantasjonsdato. På et utvalg av pasientene kontrollerte vi også at alle dataene var komplett og riktig.

Statistikk

Resultatene er skrevet som gjennomsnittsverdi \pm standard deviasjon (SD). Overlevelse etter ICD-implantasjon ble estimert ved Kaplan-Meiers metode og log rank ble benyttet til å sammenligne overlevelse mellom grupper. Videre analyse ble utført med Cox regresjonsmodell, med justering for kovariater. P-verdi < 0.05 ble ansett som statistisk signifikant.

RESULTATER

Antall, alder og kjønnsfordeling

Den første ICD-operasjonen ved Ullevål universitetssykehus ble utført i 1984. I den påfølgende åtteårsperioden ble det kun utført ytterligere ni operasjoner. Deretter har antall operasjoner steget langsomt fram til 2001. I de siste årene har antall operasjoner steget markant, og i 2004 ble det implantert 59 nye ICD-enheter ved Ullevål. Totalt har 264 pasienter fått implantert en ny ICD-enhet. Figur 1 viser implantasjonsraten fra 1984 til 2004.

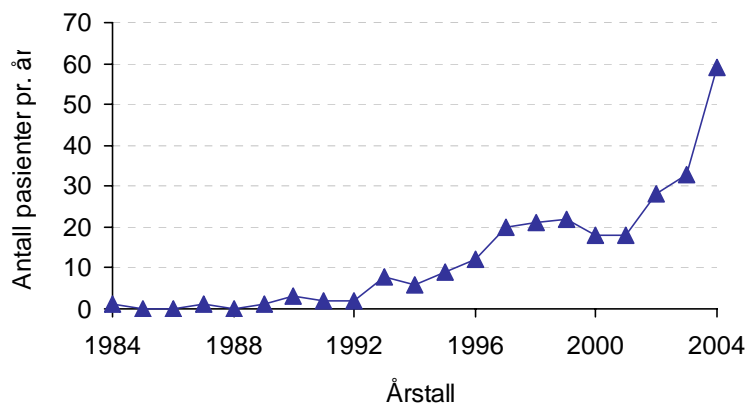


Fig. 1. Antall nye ICD-implantasjoner per år fra 1984 til 2004.

Figur 2 viser at gruppen 60-69 år er den største aldersgruppen.

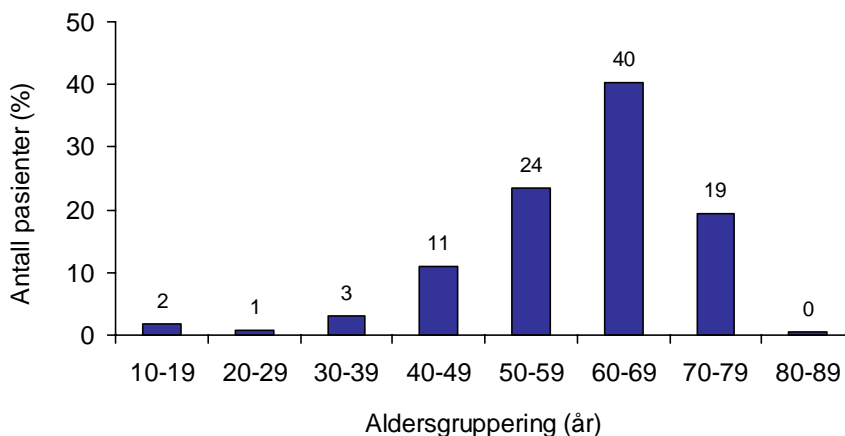


Fig. 2 Antall pasienter (%) fordelt på aldersgrupper.

Gjennomsnittsalder ved implantasjon var for alle pasientene 60.1 ± 12.2 år og medianalderen var 63 år. Den yngste pasienten som har fått en ICD var 13 år og den eldste var 80 år.

Figur 3 viser kjønnsfordeling i ulike aldersgrupper. Fra 40-årsalder er kjønnsforskjellen stor, da mer enn 80 % av pasientene er menn. Totalt var 83 % av pasientene menn og 17 % kvinner.

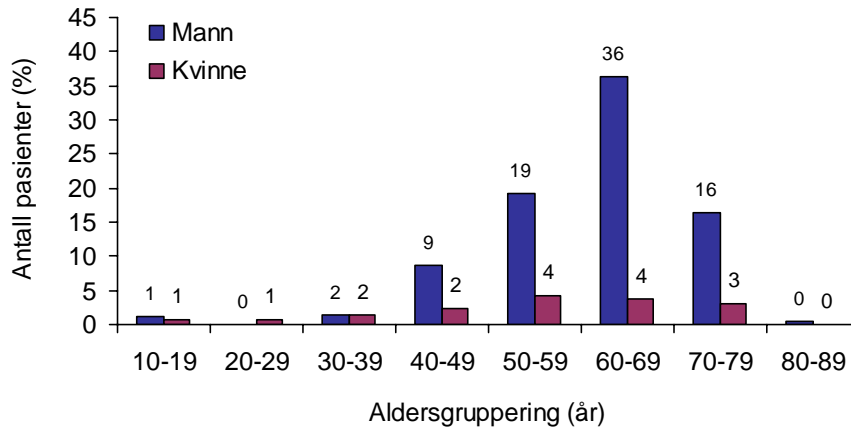


Fig. 3. Antall pasienter (%) fordelt på aldersgrupper og kjønn.

EKG – diagnoser

Figur 4 viser den prosentvise fordeling av de ulike EKG-diagnosene hos pasientene ved førstegangs implantasjon. De to største diagnosegruppene er ventrikkeltakykardi (VT) med 50 % og ventrikkelflimmer (VF) med 45 %. Deretter følger en kombinasjon av ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer (VT + VF) med 4 %. Ventrikulære ekstrasystoler (VES) utgjør 1 %.

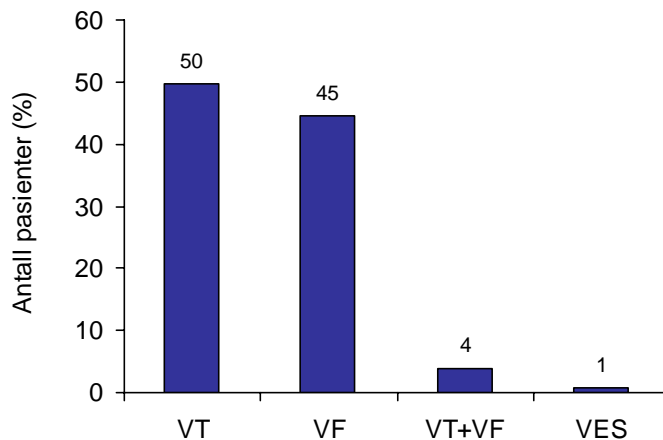


Fig. 4. EKG-diagnose ved implantasjon.

Symptomer

Figur 5 viser en oversikt over klinisk presentasjon før ICD- implantasjon. Hjertestans er vanligst, mens takykardi og synkope også utgjør en betydelig gruppe. Gruppen ”andre” inneholder pasienter uten registrert symptom.

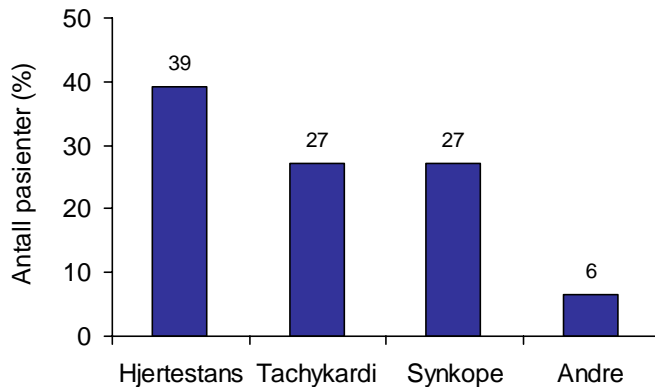


Fig. 5. Klinisk presentasjon før ICD-implantasjon.

Etiologi

Figur 6 viser de bakenforliggende sykdommene i pasientgruppen. Iskemisk hjertesykdom, med eller uten infarkt, utgjør den største gruppen, med hele 76 %. Blant de øvrige har 15 % kardiomyopati, der dilatert kardiomyopati (DCM) utgjør den største gruppen. Sjeldnere forekommer hypertrofisk kardiomyopati (HCM). I noen tilfeller finner man et strukturelt normalt hjerte (idiopatisk VT). Uvanlige årsaker er arytmoden høyre ventrikkeldysplasi (ARVD), langt QT - syndrom (LQTS) og klaffesykdom.

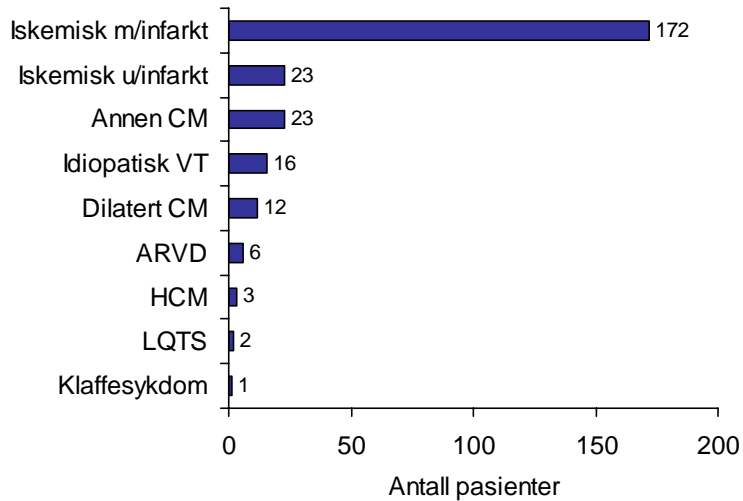


Fig. 6. Antall pasienter fordelt på etiologi-diagnoser (n=258).

Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF)

Av alle pasientene har 37 % en EF < 35 %. Som figur 7 viser, har svært få pasienter en EF < 20 %. De fleste pasientene har en EF mellom 30-39 %. EF > 60 % angis som normal og 18 % av pasientene tilhører denne gruppen.

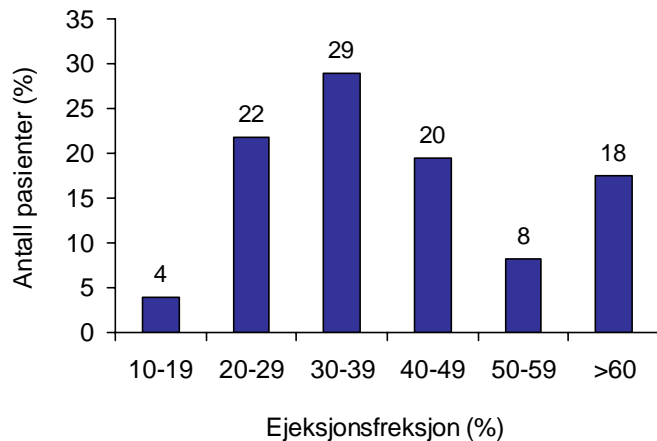
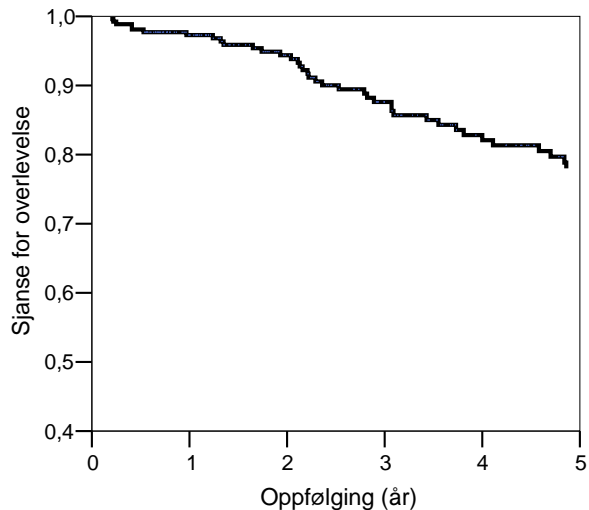


Fig. 7. Antall pasienter (%) fordelt på ejeksjonsfraksjons (EF)-grupper ved implantasjon.

Totalmortalitet

Alle pasienter har minst seks måneders oppfølging. Gjennomsnittlig oppfølging er 4.1 ± 3.2 år. Figur 8 viser Kaplan-Meier kurve over total overlevelse for alle ICD pasientene over en 5-års periode. Av pasienter med 1 års oppfølging er overlevelse 97 %. Tilsvarende overlevelse for pasienter med 2, 3, og 5 års overlevelse er henholdsvis cirka 94 %, 86 % og 78 %.



Antall pasienter under risiko:

264 178 140 111 92 79

Fig. 8. Overlevelseskurve for alle ICD pasientene over en 5-års periode.

Figur 9 viser overlevelseskurve for ulike ejeksjonsfraksjons (EF) - grupper. I gruppene med EF < 35 %, EF 35-45 % og EF > 45 % er overlevelsen etter fem år henholdsvis 70 %, 86 % og 85 %. Det er en signifikant lavere 5-års overlevelse for pasientene med EF < 35 % sammenlignet med de pasientene med EF > 35 % (log rank p-verdi = 0.03).

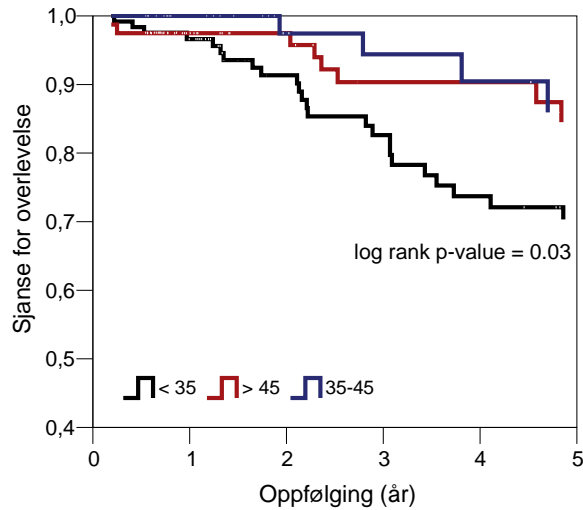


Fig. 9. Overlevelseskurve for pasienter i ulike EF - grupper.

Figur 10 viser forskjellen i overlevelse mellom pasienter med eller uten hjertestans. For pasientene med hjertestans er 5-års overlevelsen 71 %, mens de uten hjertestans har en 5-års overlevelse på 85 %.

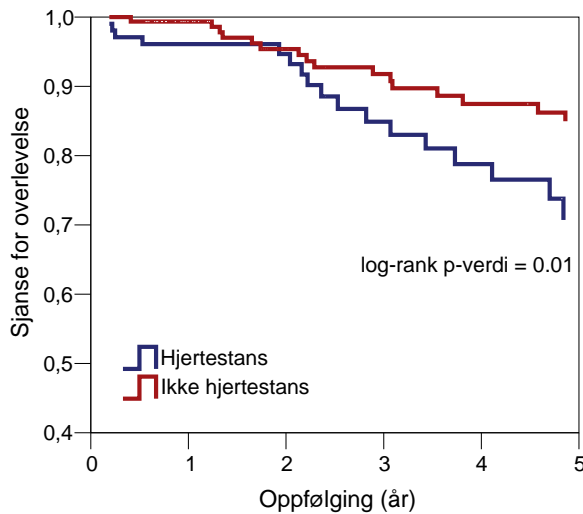


Fig. 10. Overlevelseskurve for pasienter med og uten hjertestans, som symptom ved ICD implantasjon.

Cox regresjonsmodell er brukt for å se på uavhengige prediktorer for totalmortalitet. Som tabell 1 viser har pasienter med EF < 35 % økt risiko for å dø med 108 %, i forhold til de med EF \geq 35 %. Likeledes medfører en aldersøkning på 10 år en økt risiko med 81 %. Gjennomgått hjertestans øker risikoen med 85 %.

Tabell 1. Uavhengige prediktorer for totalmortalitet av ICD pasienter.

Variabel	Nivå	RR	95 % KI	p-verdi
EF < 35%	ja/nei	2.08	1.13-3.80	0.018
Alder	10 års	1.81	1.02-11.0	0.001
Hjertestans	ja/nei	1.85	1.04-3.20	0.034

EF=ejeksjonsfraksjon, KI=konfidensintervall, RR=relativ risiko.

DISKUSJON

Antall, alder og kjønnsfordeling

Den første ICD-operasjonen i Norge ble utført ved Ullevål universitetssykehus i 1984. På 1990-tallet begynte også avdelinger ved Haukeland, Rikshospitalet, Trondheim og Tromsø med denne behandlingsmetoden. De første årene ble kun sporadiske operasjoner utført. I den siste halvdel av 1990-tallet kom det flere randomiserte studier som så på behandlingseffekten, hvilket medførte en økning i implantasjonsfrekvensen.¹ Utvikling av bedre og sikrere utstyr, forenklede operasjonsmetoder og reduksjon av størrelsen på ICD-enhetene har også bidratt til denne økningen. Etter 2002 har det vært en markant økning i implantasjonsfrekvensen, samtidig som indikasjonsområdet for ICD-implantasjoner har blitt noe videre. På verdensbasis ble det i 1989 operert 5000 stykker og i 1999 var antallet steget til 50.000.¹¹ Den gjennomsnittlige implantasjonsraten i Vest-Europa var da 31 pr. mill. innbyggere, mens raten i USA var fem ganger så høy med 154 pr. mill. innbyggere.¹¹ Denne store forskjellen kan skyldes ulike operasjonsindikasjoner, og i hvilken grad man identifiserer og henviser pasienter.¹ Videre kan forskjellen kanskje skyldes at det oftere foretas invasive prosedyrer ved hjerte-karsykdom, på grunn av flere private sykehus, og rettssystemets sterke posisjon i USA.

I vårt pasientmateriale er det flest implantasjoner i aldersgruppen 60-69 år. Dette kan eventuelt henge sammen med at debuten av hjerte-karsykdommer er størst i denne gruppen. Sett i forhold til pacemaker pasienter operert ved Ullevål universitetssykehus, er ICD- pasientene noe yngre, da den største aldersgruppen blant pacemaker pasientene er 70-79 år.¹² Dette kan kanskje ha sammenheng med at ICD-pasienter har en bakenforliggende sykdom, som ikke i like stor grad lar seg behandle medikamentelt.

Av de som får hjerte-karsykdom er det en overrepresentasjon av menn, som også framgår av vårt pasientmateriale, der 83 % av pasientene er menn. Tilsvarende kjønnsforskjell framkommer også i flere store randomiserte kontrollerte studier.⁵⁻⁸ Årsaken til dette kan blant annet være at menn debuterer tre ganger så hyppig med hjertestans ved hjerte-karsykdom³, som er en av hovedindikasjonene for ICD-implantasjon. Eventuelt kan kanskje også kvinners mer ukarakteristiske symptom på hjertesykdom bidra til at de ikke oppdages i samme utstrekning som menn.

EKG – diagnoser

I vårt pasientmateriale hadde 50 % av pasientene ventrikkeltakykardi og 45 % ventrikkelflimmer. En lignende fordeling ses også hos danske ICD-pasienter operert i 2004, der 55 % hadde ventrikkeltakykardi og 34 % ventrikkelflimmer.¹³

Totalmortalitet

I vår oppgave har vi sett på overlevelse av ICD pasienter over en 5-års periode. Vi har konsentrert oss om å beskrive overlevelsen av ICD-pasientene, og ikke sammenlignet disse resultatene med normalbefolkningen eller andre materialer. Grunnen til dette er at seleksjonen av pasienter er ulik i forskjellige studier. Av de store studiene er det bare CIDS som har noenlunde samme pasientmateriale. Sammenlikning er også problematisk da vi ikke har justert for andre viktige faktorer som påvirker overlevelse, som tidligere nevnt.

Vi så spesielt på om venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (EF) ved implantasjonstidspunktet kunne spille noen rolle for langtidsoverlevelsen, da EF regnes som et av de viktigste mål på hjertets funksjon. Vi fant en signifikant lavere 5-års overlevelse for pasienter med EF < 35 %. Denne gruppen har allikevel den største nytten av ICD¹, da de i utgangspunktet har en alvorligere hjertesykdom og dermed høyere risiko for å få hjertestans. Dette er i samsvar med tidligere studier vi kan sammenlikne med.^{3,5,6}

Vi sammenlignet også overlevelsen av pasienter som har gjennomgått hjertestans, med de som ikke har hatt hjertestans. Det var en signifikant bedre 5-års overlevelse av pasientene uten hjertestans, som inkluderer pasienter med takykardi, synkope og de uten angitt symptom. Dette kan sannsynligvis skyldes at mortalitetsrisikoen er generelt lavere ved disse symptomene enn ved hjertestans. Disse funnene er også i overensstemmelse med tidligere publikasjoner.^{5,6}

Alder ved implantasjonstidspunktet påvirker også totaloverlevelsen, som vist i vårt materiale. Dette samsvarer med alle andre publikasjoner.¹⁴

Vi har ikke sett på den kliniske nytten av ICD som behandling, men finner dette likevel relevant og viktig å se på i vår oppgave. En ekspertgruppe ledet av Halfdan Aass¹ har vurdert den kliniske

nytten av ICD som primær- og sekundærprofylakse ved alvorlige ventrikulære takyarytmier. De har gjort en gjennomgang av ICD-studier, som viser at den sekundærprofylaktiske nytten av ICD er større enn den primærprofylaktiske. Det framkommer også at pasienter med EF < 35 % har signifikant bedre nytte av ICD-behandling enn de med EF > 35 %. Pasienter med lav EF var imidlertid overrepresentert i studiene, og derfor er videre studier nødvendig for å avklare nytten av ICD-behandling i relasjon til EF. I vår oppgave var pasienter med EF > 35 % overrepresentert (63 % av pasientene).

Studiene AVID ⁵, CIDS ⁶ og CASH ⁷ har alle vurdert den *sekundærprofylaktiske* nytten av ICD-behandling. Studiene har sett på overlevelse hos pasienter med overlevd hjertestans, ventrikkeltakykardi med synkope, ventrikkeltakykardi med annen alvorlig påvirkning av blodsirkulasjonen og samtidig redusert hjertefunksjon. Ingen av studiene er placebokontrollerte, da dette ble ansett for å være etisk uholdbart. ICD-behandling ble sammenlignet med antatt beste medikamentelle behandling. Forfatterne bak disse tre studiene har publisert en meta-analyse¹⁵ med gjennomsnittlig oppfølgingstid på 2.3 år, basert på originaldataene. Denne viste at mortalitetsraten ble redusert fra 12.3 % til 8.8 % per år med ICD-behandling. Dette vil si at man unngår ett dødsfall per oppfølgingsår med å implantere ICD hos 29 pasienter.¹⁶

Som *primærprofylakse* er ICD mer omdiskutert. Studiene MUSTT ⁸ og MADIT-I ⁹, som begge har sett på den primærprofylaktiske nytten av ICD, har blant annet inkludert pasienter med dårlig hjertefunksjon, koronar hjertesykdom med gjennomgått hjerteinfarkt samt ikke-vedvarende VT, og randomisert disse til ICD eller ikke ICD. Begge disse studiene viste en 55 % reduksjon i totalmortalitet og 75 % reduksjon av plutselig død i gruppene som har fått ICD. MUSTT viste også en absolutt reduksjon av plutselig død på 23 % hos de som fikk ICD. Dette betyr at tre ICD enheter må implanteres for å redde ett liv.³ I MADIT-II ¹⁷ studien ble pasienter med tidligere infarkt og EF < 30 % randomisert til ICD eller ikke ICD. Det var i denne studien en 31 % reduksjon i risiko for død i ICD gruppen. I SCD-HeFT ¹⁸ studien ble pasienter med EF < 35 % og hjertesvikt randomisert til ICD eller beste medikamentell behandling med eller uten amiodaron. ICD reduserte totalmortaliteten med 23 % i forhold til amiodaron. Studien CABG-patch¹⁰ inkluderte aortokoronar bypass pasienter, der noen fikk og andre ikke fikk implantert ICD under bypass-operasjonen. Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom gruppene.

KONKLUSJON

Vi har sett på alle ICD-implantasjoner ved Ullevål universitetssykehus fra 1984 fram til 2004. Det har totalt blitt utført 264 nyimplantasjoner. Overlevelsen etter 5 år var 78 %. Vi fant en signifikant lavere 5-års overlevelse for pasienter med EF < 35 % og de med hjertestans som klinisk presentasjon.

LITTERATURLISTE

1. Aass H, Hegrenæs L, Heldal M, Ohm OJ, Tande P, Myhre KI. Implanterbar defibrillator. SMM-rapport 2002;1.
2. AHLR. Norsk grunnkurs i avansert hjerte-lungeredning. Norsk Resuscitasjonsråd. 2002.
3. Josephson M, Wellens HJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Cirkulation* 2004;109:2685-91.
4. Sigurd, B og Sandøe, E: Klinisk elektrokardiologi. ISBN 87-7749-341-9, Publishing Partners Verlags GmbH, Bingen, 2002.
5. Anonymus. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
6. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
7. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
8. Buxton AE, Kerry LL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
10. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
11. Camm AJ and Nisam S. The utilization of the implantable defibrillator – an European enigma. *European Heart Journal* 2000;21:1998-2004.
12. Gjersdal A og Brannsten H. Pacemakerbehandling ved Ullevål Sykehus 1961-2000.

13. Møller M, Arnsbo P. Danish pacemaker and ICD register. Department of cardiology. Odense University Hospital. 2004.
14. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;2001:890-931.
15. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000;21:2071-8.
16. Sundar T. Hindrer hjertedød ved symptomgivende arytmier. Tidsskr Nor Lægeforen 2002;122:1416-18.
17. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877–883.
18. Bardy GH, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. N. Engl J Med. 2005;352:225-237.